小児原発性 VUR 症例における逆流自然消失

兵庫医科大学泌尿器科学教室 (主任: 生駒文彦教授)

島田 憲次 田口 恵造 小池 宏 細川 尚三
有馬 正明 森 義則 生駒 文彦

SPONTANEOUS RESOLUTION OF REFLUX IN CHILDREN WITH PRIMARY VUR

Kenji Shimada, Keizo Taguchi, Hiroshi Koike, Shyozo Hosokawa, Masaaki Arima,
Yoshinori Mori and Fumihiko Ikoma

Department of Urology, Hyogo College of Medicine
(Director: Prof. F. Ikoma)

Although the adverse effects of vesicoureteral reflux on the renal function and renal growth have been well documented, there is still controversy regarding the factors for spontaneous cure of reflux and the time required for the resolution. We performed a retrospective analysis of 829 ureters in 541 children who have been followed for more than 3 years since 1973. Reflux was judged as spontaneously cured only after 2 micturition cystourethrograms (MCU) had shown no reflux. In total reflux resolved in 220 ureters (26.5%) of 182 children (33.6%). Resolution rate was 39.5% in boys and 28.0% in girls, and there was statistically significant difference between both sexes. In children who had undergone urethrotomy on congenital urethral stenosis, e.g. bulbous urethral stenosis in the boy and distal urethral stenosis in the girl, resolution rate was 43% in boys and 23% in girls.

Resolution rate according to VUR-grade was 85.5% in grade I and II reflux, 45.8% in grade III, and 6.7% in grade IV and V. Of 92 children who underwent urodynamic evaluations, 37% showed findings of unstable bladder. Renal scarring was observed in 7.3% of renal units which was significantly less frequent than the incidence among total renal units with reflux. Reflux was resolved in 30% of renal units without scarring and 10% of renal units with scarring. The incidence of small kidney in the spontaneously resolved group was 3.6%, which was significantly lower compared to the total renal units with reflux.

The mean age at resolution of reflux was 5.7 years in boys and 7.5 years in girls. Boys who had been diagnosed before 1 year of age showed a higher rate of resolution than any other age group. The mean duration of reflux was 1.9 years. The relationship between the initial grade of reflux and the duration of reflux was studied, and there was no statistically significant difference among the different grades of reflux. A decay curve for spontaneous cure by grade showed about 50% of resolution in the first year of the follow-up periods. About 90% of any grade of reflux resolved during the first 3 years in patients with spontaneously resolved reflux.

We conclude from this study that the conditions under which one can anticipate spontaneous resolution of reflux with non-surgical approach are: patients with grade I to III reflux, boys under 1 year of age, patients with normal renal growth without scars, and patients without mechanical or functional abnormalities in the lower urinary tract.

Key words: primary vesicoureteral reflux in children, spontaneous resolution of reflux

要旨: 過去約16年間に治療が加えられた小児原発性 VUR 症例の中で, 経過観察期間が3年以上におよぶ541例829尿管の臨床経過, とくに逆流自然消失に焦点を合わせ検討を加えた。逆流自然消失は182例(33.6%) 220尿管(26.5%)に観察された。性別では男子で40%, 女子で28%と有意の差が認められた。VUR-grade 例では拡張のない grade I~II の尿管の85%, 軽度拡張尿管 grade III では46%で自然消失がみられたが, 中~高度拡張尿管 grade IV~V では10%以下であった。膀胱機能検査の結果, 37%に不

安定膀胱の所見がみられた。自然消失した症例の内腎実質に scar が認められたのは7%で、VUR 全症例での scar の頻度に比べ有意に低い値であった。初診時に scar のない逆流腎での自然消失率は30%、scar のある場合は10%であった。腎長比から計測した small kidney の頻度は4%で、VUR 全症例での small kidney の頻度に比べ有意に低かった。逆流腎が正常の大きさの場合の自然消失率は30%、small kidney では6%と有意の差がみられた。逆流消失時の平均年齢は男子5.7歳、女子7.7歳と男女差がみられた。初診から逆流消失までの期間は平均1.9年で、各 VUR-grade の間では有意差は認められなかった。逆流消失尿管では各 VUR-grade とも最初の1年ではほぼ50%が消失し、3年間では90%が消失していた。

キーワード：小児原発性 VUR、逆流自然消失

結 言

小児にみられる膀胱尿管逆流 (VUR) の内には逆流が自然に消失する場合があることは以前からよく知られている。私達小児泌尿器科医の立場としては、できるならば手術をせずに逆流が消失し、患児が将来何の不安も制限もなく日常生活を送ればそれに越したことはないが、一方、逆流あるいはそれに随伴する尿路感染により腎の成長障害と腎実質の瘢痕形成を来し、一部の症例では総腎機能が低下し身体成長にも悪影響を与えることもよく知られた事実である。

小児期に VUR が発見された場合にはこのように二つの相反する可能性、つまり、自然治癒する可能性と、腎成長が遅れ腎機能障害を招くという可能性を天秤にかけ、また患児や家族の社会的因子を考慮しながら個々の症例で治療法が選択されている。今回は逆流自然消失に焦点を当て、臨床検査上どのような所見が得られたならば自然消失が期待できるかを明らかにするため、VUR 患児の臨床統計とその分析を試みた。

対象および方法

1973年7月から1988年12月末までに当科で治療が加えられた小児原発性 VUR 908例のうちで、経過観察期間が3年以上におよぶ541例829尿管を対象とし、レ線像および臨床経過の検討を加えた。外来通院中の VUR 症例に対しては通常1~2ヵ月毎の尿検査と1年毎の排尿時膀胱尿道レ線検査 (以下 MCU)、および1~2年毎の上部尿路画像検査 (IVP 又は^{99m}Tc-DTPA によるカメラレノグラム) で経過が観察されており、保存的観察期間中には尿路感染症を頻回に繰返す症例以外は予防的抗生剤抗菌剤の投与は行われていない。

逆流自然消失の判定は MCU で続けて2回以上、逆流が消失した場合とし、初めて逆流の消失が観察された年齢を逆流消失年齢とした。逆流が消失したり再出現する、いわゆる間歇性 VUR は対象から除外した。なお、先天性尿道リング狭窄に対する切開術後に逆流が

消失した症例も自然消失に含めた。

腎実質の瘢痕は主として排泄性腎盂造影から判定し、腎杯の変形とそれに対応する実質の陥凹が認められる場合とした¹⁾。腎成長の指標としては腎長比 (腎長/椎体 L₁₋₄ 長) を用い、各年齢での腎長比の平均値-2SD 以下を small kidney とした²⁾。

結 果

1. 自然消失の頻度

対象とした小児 VUR 541例中、自然消失は182例 (33.6%) に認められた。尿管数では829尿管中220尿管 (26.5%) であった。尿道リング狭窄切開術後の症例では男子で43%、女子で23%に自然消失が認められた。

2. 性別による自然消失率の差 (Table 1)

男子では39.5% (105/266例)、女子では28.0% (77/275例) に自然消失がみられた。この値は有意水準0.5% 以下で統計学的に男女間に有意差がみられた。

3. 一側性逆流と両側性逆流での差 (Table 2)

一側性 VUR 症例での自然消失は56.1% (142/253例) にみられた。両側性 VUR 症例でどちらか一側あるいは両側ともに逆流が消失したのは23.6%で、その両群の間には有意差が認められた。なお、両側性逆流症

Table 1 Spontaneous resolution rate according to sex

% Total patients	33.6% (182/541)
% Male	39.5% (105/266)
% Female	28.0% (77/275)

p<0.005

Table 2 Spontaneous resolution rate in unilateral or bilateral reflux

% Unilateral reflux	56.1% (142/253)
% Bilateral reflux	23.6% (68/288)
(Resolved in both ureters)	13.2%

p<0.005

例で両側ともに逆流が消失したのは13.2%のみであった。

4. 自然消失症例の VUR grade (Table 3)

VUR grade は国際分類を用い、初診時の grade で示した。その結果、VUR grade I~II では85.5%, grade III : 45.8%, grade IV : 8.1%, grade V : 2.6%と、拡張のない尿管では85%, 軽度拡張した尿管ではほぼ半数が消失し、中等度以上に拡張した尿管では自然消失は10%以下であった。

5. 膀胱機能検査所見

自然消失症例の中で膀胱機能検査が施行されたのは92例で、その内で正常な膀胱機能を示したのが63% (58/92例)、不安定膀胱の所見を呈したのが37% (34/92例)であった。なお、不安定膀胱症例に対しては原則として副交感神経抑制剤を投与している。

6. 自然消失症例における腎瘢痕の頻度 (Table 4)

腎実質に scar が認められたのは220腎中の16腎 (7.3%)であった。これは VUR 症例全体の scar 頻度 18.6%³⁾に比べ有意に低い値であった。初診時の scar の有無により自然消失率に差があるか否かを調べたと

ころ、scar のない逆流腎の自然消失率は30.2%, scar のある場合は10.4%で、両者間には有意差が認められた。なお、観察期間中に scar が進行したのは1例1腎のみであった。

7. 自然消失症例における腎成長 (Table 5)

small kidney の頻度は3.6% (8/220腎)で、これは

Table 4 Renal scars in kidneys with spontaneously resolved reflux

1. Rate of renal scarring: 7.3% (16/220 renal units) (cf. Incidence among total renal units: 18.6%)
2. Rate of spontaneous resolution of reflux according to the presence or the absence of renal scarring

Renal scarring at the 1st exam.	% Resolution
Renal scar (-)	30.2% (204/675)
Renal scar (+)	10.4% (16/154)

p<0.005

Table 5 Renal growth in kidneys with spontaneously resolved reflux

1. Rate of the small kidney: 3.6% (8/220 renal units) (cf. Incidence among total renal units: 15.6%)
2. Rate of spontaneous resolution of reflux according to the renal size

Renal growth	% Resolution
Normal renal growth	30.2% (212/700)
Small kidney	6.2% (8/129)

p<0.005

Table 3 Spontaneous resolution rate according to VUR-grade

VUR-grade	Resolution rate
I~II	85.5% (59/ 69)
III	45.8% (131/286)
IV	8.1% (27/334)
V	2.6% (3/115)

Fig. 1 Age distribution of patients with spontaneous resolution of primary VUR: Age at the first examination

Hyogo College of Medicine (1973~1985)

Fig. 2 Age at resolution of reflux

VUR 症例全体の small kidney の頻度15.6%²⁾に比べ有意に低い値であった。腎成長と自然消失率に関連があるか否かを調べたところ、腎が正常の大きさの場合には自然消失率は30.2%, small kidney の場合には6.2%と2群間には統計学上の有意差がみられた。

8. 自然消失症例の初診時年齢

経過観察期間を3年以上としたため、1985年末までに当科に初診した小児症例の年齢分布に自然消失症例の数を重ねた (Fig. 1)。男子では、低年齢児とくに1歳未満で発見された症例で自然消失が多くみられた。女子では低年齢で発見された症例の自然消失は少なく、逆に10歳前後で発見されても自然消失する症例がみられた。

9. 自然消失時の年齢

逆流が消失した年齢を Fig. 2 に示した。初診時年齢と同じく男子では低年齢で消失した症例が多くみられた。消失時の平均年齢は男子5.7歳、女子7.7歳と男女間に有意差がみられた。VUR grade 別に逆流消失時の平均年齢を調べたところ、grade I~II : 6.9歳、grade III : 6.7歳、grade IV : 5.2歳で、grade IV は他の2群に比べ消失時年齢は有意に低かった。

10. 初診から自然消失までの期間

初診時から逆流消失までの平均観察期間は1.94年であった。VUR grade 別の観察期間は grade I~II : 1.73年、grade III : 1.99年、grade IV : 2.04年で、各 grade 間には有意差は認められなかった(なお、grade V は尿管数が3尿管と少なく統計処理から除外した)。各 VUR grade で自然消失症例の逆流残存率を調べた (Fig. 3)。各 grade とも初診から最初の1年間で

Fig. 3 Decay curve for spontaneously resolved reflux based on reflux grade

ほぼ50%が消失し、2年間では70~80%、3年間では90%が消失しており、各 grade 間ではほとんど差は認められなかった。

考 察

1. 逆流自然消失についてのこれまでの報告

逆流防止術を加えないで VUR が自然消失したと判定を下すのは実際の臨床上ではそれ程容易ではない。逆流の有無をどの程度の期間、再検を重ねなければならないのかは定説はないが、続けて2回以上逆流が証明されなかった場合を判定基準とした報告がみられる⁴⁾。実際に逆流が1度消えて、次の検査で再出現することはしばしばあり、1回のみの消失で判断するのは妥当ではない。また、2回続けて逆流が証明されず、臨床症状も全く無い子供に、3回目の MCU を撮るのも気が咎めるため、連続して2回逆流が消失した場合

も判定基準として用いた。

VUR がどの程度自然消失するかについてはさまざまな報告がみられるが、それらに一致しているのは逆流の程度が強くなればなる程、自然消失の頻度が下ることである^{5)~8)}。Smellie ら (1979)⁹⁾は拡張のない grade I~II の逆流では約80%に自然消失がみられる一方、拡張を伴った逆流尿管では自然消失は40%と述べている。Lenaghan ら (1976)¹⁰⁾の集計でも拡張のない尿管では自然消失は66%, 中等度拡張尿管では33%, 拡張が高度の場合は14%と、今回の統計とはほぼ類似した結果が報告されている。

2. 自然消失に関与する因子

今回の検討では逆流程度以外にも男女差や逆流が一側性か両側性か、あるいは逆流腎に scar が認められるか、逆流腎の成長が正常か否かで自然消失率に統計学的な有意差がみられた。この内の男女差については、男子の自然消失率が有意に高いとの結果が得られた。われわれの対象症例の性差をみると男女比はほぼ等しく、他の多くの報告とは異っている⁵⁾¹⁰⁾。このように男子と女子の症例数がほぼ等しい理由として通常は男子では尿路感染症として症状が現われる機会が少ないが、われわれの施設では外性器奇形や夜尿症患児にも MCU が施行され無症候性 VUR が発見される機会が多いためと考えられる。さらに今回の結果からは、尿路感染として症状を現わす以前や、0歳あるいは1歳という幼少時に自然消失する症例がかなりの頻度を占めることが判明しており、尿路感染で発見される顕在性 VUR 症例のみをみれば男女の数に差を生ずるものと推測される⁷⁾。しかし、男子では何故、幼少時に自然消失しやすいかは分っていない⁴⁾。

3. 自然消失までの観察期間

臨床的に逆流が発見されてから自然消失までの期間をみると平均では1.94年と、他の報告とほぼ等しかった⁵⁾⁷⁾。VUR grade 別に比べたところ、各 grade 間には有意の差はみられなかったが、これに関しては今回と同様の成績を述べた報告と、grade 別に有意差が認められたとの報告がある¹¹⁾¹²⁾。

保存的観察期間中の1年毎の自然消失率を比べたところ各 grade 間では差がなく、毎年40~50%ずつの減衰を示していた。私達の成績は Edwards ら (1977)⁹⁾が報告した2年毎に20~30%ずつの自然消失に比べてはるかに高率であるが、Skoog ら⁷⁾の述べている毎年30~35%ずつの自然消失率とは余り変らない値であった。この成績の差は観察期間の長短と外科的治療に踏

切る時期の違いによると考えられる。

4. 小児 VUR 症例に対する基本的治療方針

小児 VUR 症例の治療方針も考慮するうえで、どのような症例が逆流防止術を施行することなく自然改善するのか、あるいは保存的に観察すれば腎盂腎炎を頻回に繰返し、腎機能障害や腎実質障害が進行する危険性が高いかを早期に鑑別しなければならない。VUR 症例に対して保存的治療方針をとる根拠には、無菌的逆流のみでは腎に scar を生じなく、また腎成長にも影響を与えないとの考え方がある¹³⁾。また、逆流は自然消失する傾向があり、消失までの期間は抗生剤抗菌剤を長期間服用すれば、尿路感染症と腎瘢痕形成を防止できるとの考えに基づいている¹⁴⁾。しかし、臨床的には進行した逆流性腎症症例でも尿路感染の既往がほとんど無い症例や¹⁵⁾、尿路感染を起こさないため保存的に経過を追われる内に腎成長が遅れたり scar が進行する症例も報告されている¹⁶⁾。また、実験動物では無菌性逆流による scar 形成も報告されている¹⁷⁾。さらに、薬物は基本的にはヒトに対し毒であるとの立場から、抗生剤は必要なときにできるだけ短期間のみ投与することを原則としている。

これまでにわれわれが報告した小児 VUR に関する一連の成績から¹⁾²⁾¹⁵⁾、逆流により腎実質の scar が進行し腎成長が障害される危険因子としては、高度の VUR grade、頻回の尿路感染症、下部尿路の器質的・機能的異常に基づく高圧逆流が考えられた。今回の成績から VUR 症例を non-surgical で待ってもよい条件は、

(1) 初診時年齢が1歳以下のとくに男子では自然改善する頻度が高い。

(2) MCU で逆流尿管に拡張がない (grade I~II) か軽度の拡張のみ (grade III) の場合。

(3) 逆流腎に scar が認められなく、腎長比から計算した腎の成長も正常な場合。

(4) 尿道リング狭窄や不安定膀胱などの下部尿路の器質的機能的異常が解決された場合。

(5) 抗生剤の間歇投与下でもほとんど尿路感染を起さない症例。

このような条件が満たされている症例であれば、2~3年間は保存的に観察を加えて良いと考えられる。

文 献

- 1) 島田憲次, 松井孝之, 荻野敏弘, 細川尚三, 有馬正明, 森 義則, 生駒文彦: 小児原発性 VUR における腎瘢痕進展例の検討. 日泌尿会誌, 79, 501-506,

- 1988.
- 2) 島田憲次, 松井孝之, 荻野敏弘, 細川尚三, 鹿子基二, 有馬正明, 森 義則, 生駒文彦: VUR を伴う small kidney の検討. 日泌尿会誌, 78, 1051—1059, 1987.
- 3) 生駒文彦, 有馬正明, 島田憲次: 逆流性腎症. 臨泌, 40, 773—789, 1986.
- 4) Pinter, A.B., Jaszai, V. and Dober, I.: Medical treatment of vesicoureteral reflux detected in infancy. *J. Urol.*, 140, 121—124, 1988.
- 5) Edwards, D., Normand, I.C.S., Prescod, N. and Smellie, J.M.: Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infections in children. *Brit. Med. J.*, 2, 285—288, 1977.
- 6) Bellinger, M.F.: The management of vesicoureteric reflux. *Urol. Clin. N. Amer.*, 12, 23—29, 1985.
- 7) Skoog, S.J., Belman, A.B. and Majd, M.: A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 138, 941—946, 1987.
- 8) Bellinger, M.F. and Duckett, J.W.: Vesicoureteral reflux: a comparison of non-surgical and surgical management. *Contr. Nephrol.*, 39, 81—93, 1984.
- 9) Smellie, J.M. and Normand, I.C.S.: Reflux nephropathy in children. in *Reflux Nephropathy*, Hodson, J. and Kincaid-Smith, P., p. 14, Masson Publishing Inc., New York, 1979.
- 10) Lenaghan, D., Whitaker, J.G., Jensen, F. and Stephens, F.D.: The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J. Urol.*, 115, 728—730, 1976.
- 11) King, L.R., Kazmi, S.O. and Belman, A.B.: Natural history of vesicoureteral reflux. Outcome of a trial of nonoperative therapy. *Urol. Clin. N. Amer.*, 1, 441—455, 1974.
- 12) Stephens, F.D. and Lenaghan, D.: The anatomic basis and dynamic of vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 87, 669—680, 1962.
- 13) Ransley, P.G. and Risdon, R.A.: Reflux and renal scarring. *Brit. J. Radiol., Suppl.*, 14, 1—34, 1978.
- 14) Smellie, J.M., Edwards, D., Hunter, N., Normand, I.C.S. and Prescod, N.: Vesicoureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int., Suppl.*, 4, 65—72, 1975.
- 15) 島田憲次, 松井孝之, 荻野敏弘, 細川尚三, 有馬正明, 森 義則, 生駒文彦: 腎機能障害をきたした小児原発性 VUR 症例. 日泌尿会誌, 80, 1181—1186, 1989.
- 16) Hodson, C.J., Maling, T.M.J. and McManamon, P.J.: The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Brit. J. Radiol., Suppl.*, 13, 1—26, 1975.
- 17) Heptinstall, R.H. and Hodson, C.J.: Pathology of sterile reflux in the pig. *Contr. Nephrol.*, 39, 344—357, 1984.

(1990年3月14日受理)